

**Kommt dem radioaktiven Cystin
(S-35 β -Strahler) bei Malignom-Mäusen
(Ehrlich-Ascites Sarkom)
ein cytostatischer Effekt zu?**

Walter Angele

1961

**Kommt dem radioaktiven Cystin
(S-35 β -Strahler) bei Malignom-Mäusen
(Ehrlich-Ascites Sarkom)
ein cytostatischer Effekt zu?**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Walter Angele
aus Arad/Rumänien

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. med. H. LEY
Coreferent: Professor Dr. Dr. G. BODECHTEL
Dekan: Professor Dr. Dr. H. EYER

Tag der mündlichen Prüfung: 7.3.1961



Bei lokaler Krebsbehandlung ist heute allgemein die Operation und die Bestrahlung die Behandlung der Wahl. Es können jedoch weder durch Operation, noch durch Bestrahlung die Krebskrankheiten so weit eingedämmt oder bekämpft werden, daß sich die Suche nach einer, dem Charakter einer allgemeinen Krebskrankheit entsprechenden, allgemeinen internen Behandlungsart erübrigen würde.

Beobachtungen von LEY und KELLNER (6), von LEY und MEHNERT (10) sowie von SCHMID (13) bei Untersuchungen über den Cystin-Stoffwechsel bei Gesunden und Malignomkranken zeigten, daß bei gleicher Belastung mit Cystin die Mehrausscheidung des Schwefels bei Malignomkranken wesentlich geringer ist als bei Gesunden.

Über den Stoffwechsel des Cystins ist bekannt:

Cystin und Cystein befinden sich in einem Lösungsmittel in einem vom pH der Flüssigkeit und möglicherweise von anderen gelösten Stoffen abhängigem Gleichgewicht. Sie werden im Magen-Darm-Traktus aus Eiweißen und Polypeptiden abgespalten und resorbiert. Von da aus gelangt das Cystin über die Pfortader in die Leber und kann dort, wie auch in anderen Zellen des Körpers, zu körpereigenem Eiweiß aufgebaut oder aber durch Desamidierung oder Dekarboxylierung abgebaut werden.

Aus den anfangs erwähnten Beobachtungen ist zu folgern, daß der Schwefel im Tumor-Stoffwechsel eine besondere Stellung einnehmen und damit auf die Förderung bzw. Hemmung des Tumorstoffwechsels von Bedeutung sein könnte.

KOLTHOFF (8) und WOOD (16) gelangten zu der Feststellung, daß bei Tumorträgern nicht nur eine Beeinträchtigung des SH-Körpergehalts zu beobachten ist, sondern auch ein Antagonismus zwischen cancerogenen Substanzen und Sulfhydrylgruppen.

WEISBERGER und SUHLAND (14) kamen zu dem Ergebnis, daß das Selenium-Cystin auf das Wachstum der Tumorzellen hemmend wirkt. Dabei weisen sie auf die strukturelle Gleichheit des Selenium-Cystins mit dem Cystin hin. In der Zusammenfassung heben sie hervor, daß die SH-Komponente auf das Wachstum maligner Zellen fördernd wirkt.

Dagegen behauptet HAMMETT (5), daß SH-Verbindungen beim Emsiedlerkrebs zwar leicht ein "desorganisiertes Wachstum" hervorrufen, daß sie aber für das "eigentliche Tumor-Wachstum" nicht von Bedeutung seien. Erwähnt sei hier noch ein Versuch von FRANKS, SHAW und DICKSON (4) über die Tumorentwicklung. Sie sahen eine Hemmung des Tumor-Wachstums durch Monojod-Essigsäure. Dies ist insofern von Interesse, als bekannt ist, daß Halogen-Essig-

säuren in spezifischer Weise Gewebe-SH-Gruppen blockieren.

KOCH (7) warf die Frage auf, ob durch die SH-Komponenten verschiedener chemischer Verbindungen das Wachstum des Ehrlich-Ascites-Tumors zu beeinflussen sei. Er kam zu dem Ergebnis, daß das Cysteamin das Wachstum des Ehrlich-Ascites-Tumors beschleunigt, während er den gleichen Effekt bei Cystamin und Cystein nicht erhalten konnte.

Zu anderen Ergebnissen kam HALL (9). Er stellte fest; daß das Wachstum eines implantierten Mäusetumors zu beschleunigen ist, wenn der Tumor vor der Transplantation mit Cystin behandelt wird.

Diese Feststellungen gaben den Anlaß zu prüfen, inwieweit sich die Überlebenszeit von Ehrlich-Ascites-Mäusen ändert, wenn ihnen radioaktives Cystin injiziert wird.

Über den Aufbau und Stoffwechsel des Cystins soll auf die Literatur bei v. BERGMANN (1), EMMERICH (2), LEHNARTZ (11), LEY (6) und WEISBERGER und SUHLAND und SEIFTER (15) verwiesen werden.

VERSUCHSANORDNUNG

Als Versuchstiere wurden weiße Inzuchtmäuse gewählt. Die Tiere wurden einzeln in Käfige gesetzt. Dies erwies sich als notwendig, um Gewichtsbestimmungen genau durchführen zu können. Es konnte nämlich festgestellt werden, daß Blutverluste, die durch sich gegenseitig verletzende Tiere entstanden, zu Fehlerquellen führten.

Ferner konnte beobachtet werden, daß Tiere, die erst nach der Transplantation in den neu für sie bestimmten Käfig gebracht wurden, durch eine auffallende Unruhe überraschten. Sicherlich wurde diese Aufregung nicht nur durch den Schrecken, den der Einstich der Injektionsnadel auslöste, hervorgerufen, sondern auch durch die neue Umgebung, in die das Tier gebracht wurde. Denn Tiere, die schon vor der Transplantation in den neu bestimmten Käfigen waren, zeigten ein wesentlich ruhigeres Verhalten und hatten sich in wenigen Minuten beruhigt.

Auch deswegen erwies es sich von Nutzen, die Tiere spätestens einen Tag vor Versuchsbeginn in ihre Einzelkäfige zu bringen.

Von Narkose wurde Abstand genommen, da sich die Tiere schon beim Geruch von Äther wie wild gebärdeten und ein bis zwei Tage nach der Narkose noch die Nahrung verweigerten. Bei einer eventuellen zweiten Narkose, auch wenn sie erst 5 Tage nach der ersten durchgeführt wurde, um Cystin zu verabreichen, war die Abwehrreaktion noch ausgeprägter. Dagegen verhielten sich die meisten Tiere ruhig, wenn man sie an Rücken- und Nackenfell packte und das Transplantat intraabdominell injizierte. Durch diese Methode war die Bauchdecke gespannt und dadurch eine gute Orientierungsmöglichkeit gegeben. Gefüttert wur-

de der im Handel erhältliche sogenannte "Rattenkuchen" (Hauptbestandteile: Fischmehl und Getreideausmahlprodukte) und Salatabfälle. Wasser stand jedem Tier in einer sogenannten "Leckflasche" zur Verfügung. Es wurde darauf geachtet, daß alle Tiere die gleiche Futtermenge angeboten bekamen.

Das Cystin, in dem der Schwefel radioaktiv markiert war, wurde in folgender Verdünnung verwendet:

153 mg DL-Cystin S-35 mit einer spezifischen Aktivität von 9,25 mC/mM und einer Total-Aktivität von 5,9 mC wurden in 20,0 ccm Aqua bidestillata gelöst. Somit ergibt sich, daß 1 ccm der Lösung 7,65 mg DL-Cystin S-35 enthält und 0,2 ccm dieser Lösung 1,53 mg DL-Cystin S-35.

Über den radioaktiven Schwefel S-35 ist zu bemerken, daß seine Halbwertszeit 87 Tage beträgt. Er sendet Beta-Strahlen mit der schwachen Energie von 167 keV (0,167 MeV) aus.

Die Kern-Betastrahlung besteht aus Elektronen, die nicht schon vorher im Kern vorhanden sind, sondern erst im Augenblick des Ausstrahlens gebildet werden (FASSBENDER, 3).

Folgende Vorfragen waren zu klären:

Erstens: Welches ist die Maximal- bzw. Minimaldosis des radioaktiv markierten Cystins für die Tiere?

Zweitens: Ist das Tumorwachstum und damit die Überlebenszeit der Tiere mit Cystin überhaupt zu beeinflussen?

Testversuche ergaben, daß Ehrlich-Ascites-Mäuse, die über 0,6 ccm radioaktiv markierten Cystins intraperitoneal verabreicht bekamen, schon nach wenigen, oft nur 2 - 3 Minuten, verendet waren.

Bei Gaben von 0,1 ccm radioaktiv markierten Cystins konnte an den Tieren keine bemerkenswerte Reaktion beobachtet werden, während bei 0,2 ccm radioaktiv markierten Cystins eine gewisse Benommenheit zu erkennen war, die sich aber nach 1 - 2 Stunden wieder legte.

Demnach lag die für die Versuche brauchbare Dosis zwischen 0,1 und 0,6 ccm.

Bei den zu besprechenden Versuchsreihen wurde deshalb jeweils 0,2 ccm radioaktiv markiertes Cystin verabreicht.

Der besseren Übersicht wegen werden die Ergebnisse in Tabellenform gebracht.

Zu erwähnen wäre noch, daß alle Tiere, die in ihrer Überlebenszeit besonders auffallend von den anderen abwichen, bei der Ausarbeitung der Ergebnisse nicht berücksichtigt wurden. Dadurch konnte gewährleistet werden, daß die Ergebnisse nicht durch Extreme beeinflußt wurden.

Tabelle I zeigt die Überlebenszeit von Ehrlich-Ascites-Mäusen, denen je einmal 0,2 ccm radioaktiv markierten Cystins intraperitoneal gespritzt wurde. Daneben Daten von Vergleichstieren, auf die der Tumor zur gleichen Zeit transplantiert wurde, die jedoch nicht behandelt wurden (siehe bei OETTEL und WILHELM (12) über Kontrollgruppen nicht behandelter Ascites-Mäuse).

TABELLE I

Tage nach der Transplantation:	Von insgesamt 6 E. - Ascites-Mäusen, die mit rad. markiertem Cystin behandelt wurden, lebten:	Von insgesamt 6 E. - Ascites-Mäusen, die nicht behandelt wurden, lebten:
	behandelte Tiere:	nicht behandelte Tiere:
8 Tage	6	6
9 Tage	4	6
10 Tage	4	3
11 Tage	2	0
12 Tage	2	0
13 Tage	0	0

Aus den Daten der Tabelle I ist zu ersehen, daß bei den mit radioaktiv markiertem Cystin behandelten Tieren die durchschnittliche Überlebenszeit um einen gewissen, wenn auch geringen Prozentsatz verlängert werden konnte. Es fällt auf, daß zwei von den sechs behandelten Tieren die Vergleichstiere deutlich überlebt haben. Es darf aber auch nicht übersehen werden, daß zwei behandelte Tiere schon vor dem ersten nichtbehandelten verendeten.

Aus diesen Beobachtungen entstand nun die Frage, ob bei Wiederholung der Cystingaben im Laufe einer Versuchsreihe die Lebensdauer der behandelten Tiere im Vergleich zu den nicht behandelten noch weiter verlängert werden kann.

Auch hier sei der besseren Übersicht wegen auf eine Tabelle zurückgegriffen.

Tabelle II. Es handelt sich um Ehrlich-Ascites-Mäuse, denen je zweimal 0,2 ccm radioaktiv markierten Cystins intraperitoneal verabreicht wurden. Daneben Daten von Vergleichstieren, auf die zur gleichen Zeit der Tumor transplantiert wurde, die jedoch nicht behandelt wurden.

TABELLE II

	Von insgesamt 19 E. - Ascites-Mäusen, die mit rad. markiertem Cystin behandelt wurden, lebten:	Von insgesamt 21 E. - Ascites-Mäusen, die nicht behandelt wurden, lebten:
Tage nach der Transplantation:	behandelte Tiere:	nicht behandelte Tiere:
5 Tage	19	21
6 Tage	18	19
7 Tage	17	13
8 Tage	17	11
9 Tage	15	5
10 Tage	9	4
11 Tage	4	0
12 Tage	1	0
13 Tage	0	0

Diese Daten zeigen, daß bei den zweimal mit radioaktiv markiertem Cystin behandelten Tieren die Überlebenszeit prozentual im Vergleich zu den nicht behandelten Tieren erhöht werden konnte. Vor allem ist die Breite der Überlebenszeit bei den behandelten im Vergleich zu den nicht behandelten Tieren am 9. Tag am auffälligsten.

Wenn auch die Spitze der Überlebenszeit der behandelten Tiere im Vergleich zu Tabelle I nicht gehoben werden konnte, - dort überlebten zwei, in Tabelle II vier behandelte Tiere die nicht behandelten - so ist doch nicht zu verkennen, daß durch zweimaliges Verabreichen von 0,2 ccm radioaktiv markierten Cystins eine wesentliche Verbreiterung der allgemeinen Überlebenszeit im Vergleich zu den Ergebnissen von Tabelle I, wo nur einmal Cystin verabreicht wurde, erzielt werden konnte.

Unsere weiteren Fragen lauteten:

Erstens: Ist durch mehrmalige Verabreichung von 0,2 ccm radioaktiv markierten Cystins eine weitere Erhöhung der Zahl der durch Behandlung länger lebenden Tiere zu erreichen?

Zweitens: Ist es möglich die Lebensdauer der behandelten Tiere im Gegensatz zu den nicht behandelten weiter zu verlängern?

Um dies zu prüfen wurde in einer weiteren Versuchsreihe den zu behandelnden Tieren dreimal 0,2 ccm radioaktiv markierten Cystins verabreicht.

Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe seien wiederum der besseren Übersicht wegen in einer Tabelle zusammengefaßt.

Tabelle III. Sie zeigt Ehrlich-Ascites-Mäuse, denen je dreimal 0,2 ccm radioaktiv markiertes Cystin intraperitoneal verabreicht wurde. Daneben Daten von Vergleichstieren, auf die zur gleichen Zeit der Tumor transplantiert wurde, die jedoch nicht behandelt wurden.

TABELLE III

Tage nach der Transplantation:	Von insgesamt 15 E. - Ascites-Mäusen, die mit rad. markiertem Cystin behandelt wurden, lebten:	Von insgesamt 14 E. - Ascites-Mäusen, die nicht behandelt wurden, lebten:
	behandelte Tiere:	nicht behandelte Tiere:
5 Tage	15	14
6 Tage	15	12
7 Tage	14	11
8 Tage	14	8
9 Tage	12	8
10 Tage	11	6
11 Tage	9	4
12 Tage	6	1
13 Tage	2	1
14 Tage	2	1
15 Tage	0	0

Bei einem flüchtigen Blick auf vorliegende Tabelle III erscheint es so, als ob es tatsächlich gelungen sei, wenn nicht die Spitze, so doch die Breite der allgemeinen Überlebenszeit zu heben und damit die allgemeine Überlebenszeit im Vergleich zu den Ergebnissen von Tabelle II zu verlängern.

Bei genauem Vergleich der Daten der behandelten und nicht behandelten Tiere läßt sich jedoch erkennen, daß die allgemeine Überlebenszeit nicht erhöht werden konnte. Zwar sind die Ergebnisse der vorliegenden Tabelle weit besser als die von Tabelle I - dort wurden je behandeltes Tier nur einmal 0,2 ccm radioaktiv markiertes Cystin verabreicht - aber im Vergleich mit Tabelle II - wo zweimal je Tier 0,2 ccm radioaktiv markierten Cystins verabfolgt wurde - kann kein weiterer Erfolg verzeichnet werden. Es ist im Gegenteil sogar ein, wenn auch geringer, Abfall der prozentualen Überlebenszeit zu beobachten.

Zugleich mit den bisher beschriebenen Beobachtungen wurden die Gewichtsveränderungen der im Versuch stehenden Tiere registriert.

Zu erwähnen wäre hier, daß der intraperitoneal transplantierte Ehrlich-Ascites-Tumor bei den nicht behandelten Tieren innerhalb von 6 - 8 Tagen zu so

starker Ascites-Bildung geführt hatte, daß einem Tier oft bis zu 8 ccm Tumor-Flüssigkeit abgenommen werden konnte. Dieses rasche Tumor-Wachstum war Grund für die rasche Gewichtszunahme und gab Anlaß zu den Gewichtsbestimmungen, da die Größe des Ascites als Maß der Aktivität des Tumors gelten konnte.

Nach der Transplantation wurden die Tiere jeden Tag gewogen. Und zwar wurden die Gewichtsmessungen immer zur gleichen Stunde vorgenommen.

Diese Messungen führten zu nachfolgendem Ergebnis:

24 Stunden nach der Transplantation wurde meist das gleiche Gewicht festgestellt wie vor der Überimpfung. Eine Gewichtszunahme konnte nur sehr selten, dagegen eine Gewichtsabnahme von 1 - 2 Gramm des öftern registriert werden.

Vom zweiten Tag an begann langsam eine mäßige Gewichtszunahme, die sich in ihrer Kontinuität etwa über ein Drittel der Überlebenszeit erstreckte.

Danach setzte plötzlich eine starke Gewichtszunahme ein. Von Interesse war hierbei, daß nach einer gewissen Zeit, meist nach 6 - 7 Tagen, vom Tag der Transplantation aus gerechnet, das Gewicht plötzlich abfiel und das Tier nach kürzester Zeit verendet war.

Wurden diese Gewichtsdaten in Kurven zusammengestellt, so konnte nach der starken Gewichtszunahme im zweiten Drittel der Überlebenszeit ein Maximum beobachtet werden. War dieses Maximum erreicht, meist im letzten Drittel der Überlebenszeit und begann das Gewicht wieder zu fallen, so konnte in Kürze mit dem Verenden des Tieres gerechnet werden.

Hier sei zum besseren Verständnis auf die Kurve Seite 11 verwiesen.

Die blau gezeichnete Kurve zeigt die durchschnittliche Gewichtszunahme und damit das Tumor-Wachstum der Tiere. Bei einigen Tieren war die Gewichtszunahme so stark, daß sie kein erkennbares Maximum erreichten und ohne Gewichtsabfall plötzlich verendeten (rote Kurve).

Durchschnittlich lebte eine Maus, der 0,5 ccm Ehrlich-Ascites-Tumor überimpft wurde, sieben bis acht Tage. Natürlich erreichten einige Tiere nur fünf bis sechs Tage, während es andere auf zehn bis elf Tage brachten.

In dieser Zeit nahmen die Tiere durchschnittlich 8 - 9 Gramm zu.

Durchschnittlich bedeutet, daß sowohl Tiere im Versuch waren, bei denen eine Gewichtszunahme von nur 5 - 6 Gramm beobachtet werden konnte, als auch andere, bei denen Gewichtssteigerungen von 12 - 15 Gramm festgestellt wurden. Diesen Extremen muß entgegengehalten werden, daß von vier im Versuch gestandenen Tieren bei dreien eine Gewichtszunahme von 7 - 10 Gramm registriert werden konnte.

Der Gewichtsverlust, der etwa im letzten Drittel der Überlebenszeit begann, betrug zwischen 1 und 4 Gramm. Er kann auf die in dieser Zeit beginnende Nahrungsverweigerung und auf die unmittelbare, durch den Tumor bedingte Kachexie zurückzuführen sein.

Auffallend war, daß sich mit der Gewichtszunahme das Verhalten der Tiere änderte. Etwa 3 - 4 Tage nach der Transplantation des Tumors war eine ständig zunehmende Apathie zu beobachten. In den letzten Tagen vor dem Ver-

den, meist mit beginnendem Gewichtsabfall, saßen die Tiere oft bewegungslos, schwer atmend, ohne Verlangen nach irgendwelcher Nahrung, in ihren Käfigen.

All diese Beobachtungen wurden an Mäusen getroffen, denen der gleiche Tumor zur gleichen Zeit transplantiert wurde, wie den Tieren, die nach der Transplantation mit radioaktiv markiertem Cystin behandelt wurden. Beim Vergleich der Gewichtsdaten der mit radioaktiv markiertem Cystin behandelten und der nicht behandelten Tiere fielen wesentliche Unterschiede auf.

Die angeführte Kurve der nicht behandelten Tiere soll noch einmal kurz vergegenwärtigt werden:

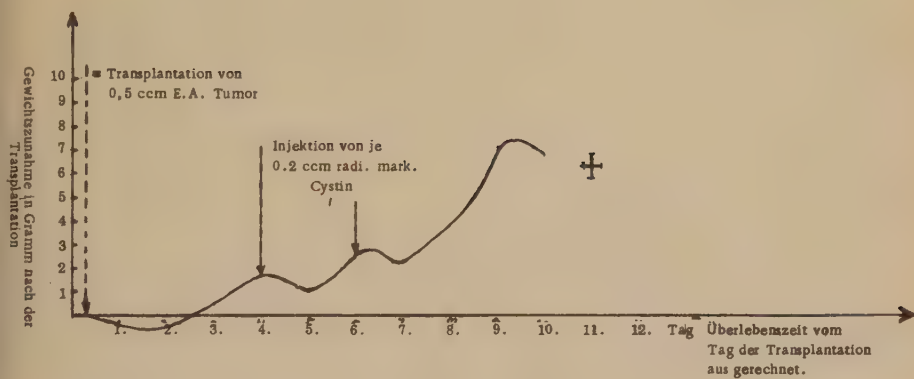
Nach der Transplantation war keine Gewichtszunahme sondern eher ein Gewichtsabfall festzustellen. Ab dem zweiten Tag war ein langsamer Gewichtsanstieg zu erkennen. Nach dem ersten Drittel bis in das letzte Drittel war eine starke Gewichtszunahme zu verzeichnen.

In diesem zuletzt genannten Zeitraum wurde nun 0,2 ccm radioaktiv markierten Cystins intra-peritoneal gespritzt. Dabei konnte eine Abnahme von 1 Gramm und mehr schon 24 Stunden nach der Verabreichung beobachtet werden. Weiter war auffallend, daß nach 48 Stunden das Gewicht wieder zunahm. Folgte auf die erste Injektion nach 24 Stunden eine zweite, so konnte nicht mehr der gleiche Effekt erzielt werden. Zwar war die Gewichtszunahme noch gehemmt, aber von einer weiteren Gewichtsabnahme konnte nicht gesprochen werden. Und schon weitere 24 Stunden später war eine deutliche Gewichtszunahme zu verzeichnen. Wurde die Cystingabe 2 - 5 Tage nach der ersten Verabreichung wiederholt, so konnte wieder ein Gewichtsabfall registriert werden, der allerdings nicht so hoch wie das erstemal war.

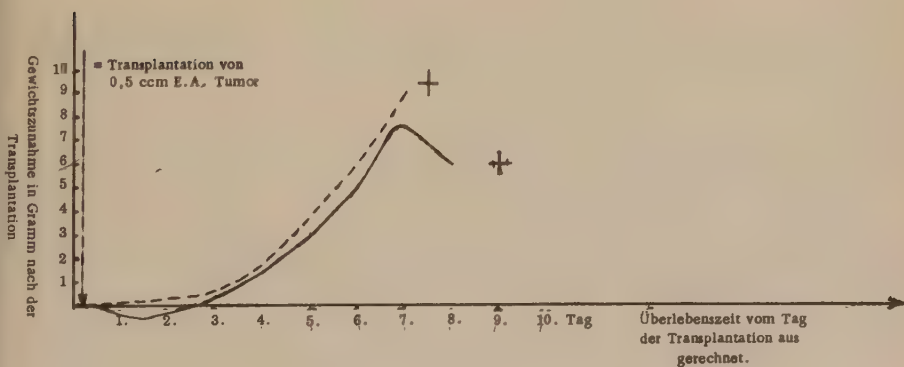
Es stellte sich heraus: je früher die erste Injektion radioaktiv markierten Cystins bei beginnender starker Gewichtszunahme verabreicht wurde, desto besser war die Wirkung. Der beste therapeutische Effekt und zugleich die längste Überlebenszeit war dann zu erzielen, wenn 48 - 72 Stunden nach der ersten Injektion von 0,2 ccm Cystin eine zweite folgte.

Wenn also für die Gewichtszunahme das Tumorwachstum verantwortlich gemacht werden konnte, so muß plötzlicher Gewichtsstillstand oder gar eine Gewichtsabnahme der Tiere nach Gaben von radioaktiv markiertem Cystin auf die Wirkung des Cystins zurückzuführen sein.

Die Gewichtsveränderungen seien durch eine Tabelle veranschaulicht.



Zum Vergleich die Kurve der nicht behandelten Tiere (siehe Seite 9).



Erinnert man sich hier an das Verhalten der nicht behandelten Tiere, so ergibt sich die Frage, wie sich die mit Cystin behandelten Tiere im Versuch verhielten.

Sie zeigten sich stets lebhaft, reinigten ihr Fell mit der Geschäftigkeit, die einem gesunden Tier gleichgekommen wäre und nahmen noch wenige Stunden vor dem Verenden Nahrung zu sich. Jedoch war nach den Gaben von 0,2 ccm radioaktiv markierten Cystins eine vorübergehende Benommenheit nicht zu verkennen, die sich spätestens nach 1 - 2 Stunden wieder legte. Dagegen konnte die Schwere der Krankheit und das sichtbare Dahinsiechen, das bei den nicht behandelten Tieren klar zum Ausdruck kam bei den behandelten Mäusen nicht beobachtet werden.

Hier soll bemerkt werden, daß im gleichen Institut 20 Mäuse mit einem Benzpyren-Pinselungstumor mit DL-Cystin S-35 behandelt wurden und davon sechs Tiere vollkommene Heilung erfuhren.

Dies gab Anlaß zu der Überlegung, ob DL-Cystin S-35 auch bei anderen soliden Tumoren den gleichen therapeutischen Effekt bringt.

Wir wählten wieder weiße Inzuchtmäuse und überimpften je Tier 0,3 ccm Ehrlich-Ascites-Tumor in den rechten Oberschenkel. Nach 2 - 3 Tagen hatte sich daraus ein gut palpabler solider Tumor entwickelt.

Für diese neue Versuchsreihe nahmen wir 30 Tiere und teilten sie in drei Gruppen ein.

In Gruppe 1

waren 10 Tiere, denen 24 Stunden nach der Transplantation von 0,3 ccm Ehrlich-Ascites-Tumor 0,2 ccm DL-Cystin S-35 intraperitoneal verabreicht wurden.

In Gruppe 2

waren 10 Tiere, denen 24 Stunden vor der Transplantation von 0,3 ccm Ehrlich-Ascites-Tumor 0,2 ccm DL-Cystin S-35 injiziert wurde.

In Gruppe 3

waren 10 Tiere, die weder vor, noch nach der Transplantation von 0,3 ccm Ehrlich-Ascites-Tumor behandelt wurden.

Die Behandlung der Tiere und die Versuchstechnik war dieselbe wie auf Seite 4 ff. beschrieben. Die ergebnisse seien der besseren Übersicht wegen wieder in einer Tabelle zusammengefaßt.

Art und Anzahl der Tiere		Zeit in Tagen zur Kontrolle der Überlebenszeit													
		3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Gruppe 1 10 Mäuse Cystin nach Tumor	1 0,3 ccm E. A. S. je Tier →	10													
	2 0,2 ccm Cystin je Tier →	10	10	9	8	6	3	2	1	0	1	1			
Gruppe 2 10 Mäuse Cystin 24 Stunden vor Tumor	10 0,2 ccm Cystin je Tier →	10													
	10 0,3 ccm E. A. S. je Tier →	10													
Gruppe 3 kein Cystin 10 Mäuse	10 0,3 ccm E. A. S. je Tier →	10													
	10	10	10	10	9	8	5	2	1	0					

Es zeigt sich, daß auch hier nur eine geringfügige Verlängerung der Überlebenszeit erzielt werden konnte und wenn schon von einer Verlängerung der Überlebenszeit gesprochen wird, dann kann es nur auf die in Gruppe 2 behandelten Tiere angewandt werden.

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE UND KRITIK

Ein allgemeiner Vergleich zwischen behandelten und nicht behandelten Tieren zeigt eine geringe Verlängerung der Überlebenszeit bei den behandelten Tieren. Die Verschiebung der Überlebenszeit zugunsten der behandelten Tiere bei einmaligem Verabreichen ist so minimal, daß kaum von einem Erfolg gesprochen werden kann. Bei den öfter behandelten Tieren wird die Spanne der Überlebenszeit zu den nicht behandelten zwar geringfügig größer, jedoch kann auch nicht behauptet werden, daß die Überlebenszeit um einen festen Prozentsatz steigt. Allerdings ist nicht zu verkennen, daß sie gegenüber den nicht behandelten oder nur einmal behandelten Tieren gehoben werden konnte.

Auffallend war die Schwankungsbreite der Ergebnisse der einzelnen Versuchsreihen. Es waren Überlebensdifferenzen bei gleich behandelten Tieren von mehreren Tagen zu beobachten.

Bei den vorliegenden Ergebnissen wurde auf Maximal- oder Minimalwerte verzichtet. Somit kann von den angeführten Tabellen behauptet werden, daß sie nicht durch Extreme verfälscht worden sind.

Zusammenfassend kann allgemein gesagt werden, daß durch das radioaktiv markierte Cystin des Tumorstadiums wohl gehemmt und damit das Verenden der Versuchstiere hinausgezögert werden konnte, aber von einem längeren oder gar anhaltenden Erfolg konnte nicht die Rede sein.

ZUSAMMENFASSUNG

Es interessierte, welche Wirkung radioaktiv markiertes Cystin auf Ehrlich-Ascites-Mäuse zeigte. Testversuche ergaben, daß eine Dosis von 0,2 ccm für die Tiere am verträglichsten war. Das Cystin stand in einer Konzentration von 153 mg auf 20 ccm zur Verfügung. Somit waren in 0,2 ccm 1,53 mg DL-Cystin S-35 bei einer spezifischen Aktivität von 9,25 mC/mM und einer Totalaktivität von 5,9 mC enthalten.

Dabei wurden folgende Ergebnisse gefunden:

Bei einmaligem Verabreichen obiger Dosis intraperitoneal war die Überlebenszeit der behandelten Tiere im Vergleich zu den nicht behandelten nur minimal verlängert. Bei zweimaligem Verabreichen der gleichen Dosis konnte das Maximum der Überlebenszeit erreicht werden. Das beste Ergebnis war zu er-

zielen, wenn die zweite Dosis frühestens 48 Stunden, jedoch nicht später als 5 Tage, nach der ersten injiziert wurde. Bei mehrmaligem Verabreichen von 0,2 ccm radioaktiv markiertem Cystin konnte keine weitere Verlängerung der Überlebenszeit beobachtet werden. Es konnte im Gegenteil von einem geringen Rückgang der durch zweimaliges Verabreichen erzielten Maximal-Überlebenszeit gesprochen werden.

Die Wirkung des Cystins auf das Tumor-Wachstum konnte durch Gewichtsbestimmungen gut beobachtet werden.

Das Ergebnis vorliegender Versuchsreihen ist also, daß es gelungen ist, durch radioaktiv markiertes Cystin die Überlebenszeit von Ehrlich-Ascites-Mäusen zu verlängern. Da der Erfolg jedoch nicht so groß ist, daß von prozentualen Unterschieden zu den nicht behandelten Tieren gesprochen werden kann, scheint die Formulierung, der Tod konnte verzögert werden, besser.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Bergmann, G. v.: Diss. Straßburg 1903
2. Emmerich, R.: Klin. Wschr. 1951, Nr. 4/6, 82
3. Fassbender, H.: Einführung in die Meßtechnik der Kernstrahlung und
die Anwendung der Radioisotope, 1958
4. Franks, W. R., Shaw, M. M. und Dickson, W. H.:
Amer. I. Cancer. 22, 601, 1934
5. Hammett, F. S. und Hammett, D. W.:
Amer. I. Physiol. 101, 49, 1932
6. Ley, H. und Kellner, K.:
Klin. Wschr. 35, 276, 1957
7. Koch, R.: Arzneim.Forsch. 5, 1-12, 625, 1955
8. Kolthoff, I. M.: I. Nat. Cancer Inst. 14, 1233, 1954
9. Hall, B. V.: Cancer Res. 12, 787, 1952
10. Ley, H. u. Mehnert H.:
Z. klin. Med. 152, 129, 1953
11. Lehnartz, E.: Chemische Physiologie,
Berlin und Heidelberg: Springer 1948
12. Oettel, H. und Wilhelm, G.:
Arzneim. Forsch. 4, 691, 1954
13. Schmid, E.: Diss. München 1950
14. Weisberger, A. S. und Suhrland, L. G.:
Blood 11, 11, 1956
15. Weisberger, A. S., Shurland, L. G. und Seifter, I.:
Blood 11, 1, 1956
16. Wood, I. L. und Kraynak, M. E.:
Cancer. Res. 13, 358, 1953

L E B E N S L A U F

Am 9.4.1936 wurde ich, Walter, Mathias, Josef Angele als erstes Kind meiner Eltern Dr. med. Josef Angele und Marie-Luise, geb. Breuer in Arad in Rumänien geboren. Ich habe noch fünf Geschwister.

Von 1942 bis 1944 besuchte ich die deutsche Volksschule in Arad. Infolge der Kriegereignisse flüchteten meine Eltern über Dresden nach Biberach/Riß. Dort besuchte ich die Volksschule bis 1946. Zu der Zeit erhielt mein Vater die Niederlassung als Facharzt für Laupheim/Wttbg. Hier besuchte ich das 6-stufige Progymnasium bis 1952. Von 1952 bis 1954 war ich an der Oberrealschule der Schulbrüder in Illertissen und bestand dort 1954 das Abitur.

Im Wintersemester 1954/55 begann ich an der Universität München mein Medizinstudium. Im Oktober 1957 bestand ich das Physikum. Ich studierte sowohl im vorklinischen, als auch im klinischen Teil ausschließlich an der Universität München.

Im September dieses Jahres möchte ich mit dem Staatsexamen beginnen und daran anschließend promovieren.

